3

Aus dem Pathologischen Institute zu Kiel.

Ein Fall von primärem Gallengangskrebs der Leber.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medicinischen Fakultät

der Königl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Ludwig Dammann.

approb. Arzt aus Lüchow.

Kiel 1900.

Druck von H. Fiencke.

Aus dem Pathologischen Institute zu Kiel.

Ein Fall von primärem Gallengangskrebs der Leber.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medicinischen Fakultät

der Königl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Ludwig Dammann.

approb. Arzt aus Lüchow.

Kiel 1900.

Druck von H. Fiencke.

No. 59.

Rektoratsjahr 1899/1900.

Referent: Dr. **Heller.**

Zum Druck genehmigt:

Dr. **Flemming.**

z. Z. Decan.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Seit Beginn dieses Jahrhunderts hat der Leberkrebs, nachdem 1812 durch Bayle und Cayol der bis dahin unklare Begriff desselben und seine Unterscheidung von anderen Geschwülsten der Leber durch genaue Untersuchungen sichergestellt worden war, teils wegen seiner Häufigkeit teils wegen seiner Bösartigkeit klinisch wie pathologisch-anatomisch sehr grosses Interesse in Anspruch genommen. Bei der grossen Häufigkeit seines Vorkommens — Oppolzer fand ihn bei 4000 Leichen 53 mal — und der Häufigkeit den Krebsen anderer Organe gegenüber — er ist nächst dem Krebs des Uterus und der Mamma der häufigste — blieb doch die Frage, ob primär, ob secundär vor der Hand noch unberücksichtigt, bis das Wesen der primären und secundären Krebse klargelegt war, und Naunyn zuerst im Jahre 1866 das Vorkommen einer primären Krebsbildung in der Leber nachwies. Über die Häufigkeit der letzteren den sekundären Leberkrebsen gegenüber waren die Autoren lange im Streit. Die einen behaupteten, der primäre Leberkrebs sei häufiger als der sekundäre, oder trete wenigstens „in vielen Fällen“ primär auf, während die anderen, darunter Rindfleisch, mehr als drei Viertel aller Leberkrebse für metastatisch hielten, und Klebs auf die geringe Grösse und Symptomlosigkeit mancher Krebse anderer Organe hinwies, deren Metastasen in der Leber mächtig entwickelt seien und daher den Gedanken an ihr primäres Auftreten in der Leber durch ungenaue Beobachtung nahelegen könnten.

Erst in neuerer Zeit wurde das Zahlenverhältnis der primären Leberkrebse zu den sekundären in einer Reihe grösserer Statistiken festgestellt.

Leichtenstern hatte unter 430 Fällen 72 primäre, während Hansemann von 258 Leberkrebsen, die er aus den Protokollen des pathologischen Instituts zu Berlin aus den Jahren 1870—89 sammelte, sogar nur 6 für wirklich primär hält. Man sieht hieraus, dass der primäre Leberkrebs jedenfalls sehr selten ist.

Man unterscheidet die primären Leberkrebse nach den bei der mikroskopischen Untersuchung gefundenen Eigentümlichkeiten und teilt sie in zwei Gruppen ein, deren eine von den sekretorischen Drüsenzellen der Leber, deren andere von den Epithelien der Gallengänge ausgeht.

Ein Fall der letzteren Art, der durch das Vorhandensein von Gallensteinen in den kleinen Gallengängen und den unten zu erwähnenden Zusammenhang derselben mit der Krebsentwickelung interessant ist, kam am 29. Juni im pathologischen Institut Kiel zur Sektion und wurde mir von den Herren Geheimrat Professor Dr. Heller und Professor Dr. Hoppe-Seyler gütigst zur Beschreibung überlassen.

Die Krankengeschichte ergiebt Folgendes:

Frau K., 54 Jahre alt, erkrankte 1893 mit Übelkeit nach der Mahlzeit, Brechreiz und heftigen Schmerzen im Epigastrium, im Rücken und in der Brust. Nach sechs Wochen waren die Beschwerden verschwunden, traten jedoch 97 wieder plötzlich im Epigastrium mit einer Dauer von sechs Monaten auf. Nachdem es ihr bis zum Mai 98 ganz leidlich gegangen war, bekam sie wieder einen intensiven Schmerz in der Seite, im Rücken und im Epigastrium. Sie hatte nach dem Essen saures Aufstossen und der Appetit verlor sich ganz, sodass sie mit der Zeit stark abmagerte. Die Schmerzen wurden stärker und traten anfallsweise ziemlich unabhängig von der Nahrungsaufnahme ein. Der Stuhl war zeitweise etwas angehalten.

Status: Stark abgemagerte Person von schlechter Gesichts- und Hautfarbe. Haut sehr trocken.

Abdomen gut gewölbt, Bauchdecken dünn, Venen der Bauchwand besonders im unteren Teile erweitert.

Leber stark vergrössert; Leber-Lungengrenze in der rechten Mamillarlinie am unteren Rande der sechsten Rippe.

Rand deutlich palpabel, Konsistenz sehr derb, Oberfläche rauh. Im rechten Epigastrium fühlt man eine von der Leber nicht abzugrenzende rauhe, stark druckempfindliche Resistenz.

Die Diagnose wurde nach dem Befunde auf Magencarcinom mit Lebermetastasen gestellt. —

Unter Zunahme der Abmagerung und der Schmerzen, die später ununterbrochen fortdauerten, trat Ascites auf und Pat. starb am 28. Juni mit Symptomen eintretender Herzschwäche.

Das Protokoll der am folgenden Tage vorgenommenen Sektion [1]) lautet:

Wesentlicher Befund:

Primärer Krebs der Leber — Erweiterung der Gallengänge und des Ductus hepaticus mit zahlreichen Steinchen — Krebsige epigastrische und retroperitoneale Drüsen — Krebsmetastasen der rechten Nebenniere — Krebsknötchen im Douglasschen Raum mit ausgedehnten Residuen von Blutungen — Geringe Schrumpfniere — Geradestellung des Magens — Retroversio uteri — Periphere chronische Pneumonie beider Lungenspitzen — Vereinzelte graue Knötchen des Lungengewebes — Starkes Lungenemphysem und Ödem — Starke Residuen von linksseitiger, geringe von rechtsseitiger Pleuritis — Abgesackter rechtsseitiger Hydrothorax — Starke Atrophie des Herzens mit grossen Sehnenflecken am rechten Ventrikel — Fettige Fleckung der aufsteigenden, chronische Endarteriitis der absteigenden Aorten — Morgagnische Hydatiden an beiden Ovarien — Marantischer Thrombus der Pulmonalarterie — Geringer chronischer Hydrocephalus — Obliteration des inneren Muttermundes — Kleine Hydrometra.

Protokoll der Bauchsektion: Decken sehr schlaff. Die Eingeweide deutlich unter der Oberfläche wie modelliert sichtbar. In der Höhle mässige Menge klaren Serums. Der grösste Teil des vorderen Bauchraumes eingenommen vom stark erweiterten stark geschlängelten Querkolon.

---

[1]) S.-No. 323. 1889.

Leber ziemlich klein, doch sehr breit. Der linke Lappen misst in grösster Ausdehnung 17 cm, der rechte 13 cm, die Dicke des rechten Lappens 8 cm. Grösste Ausdehnung des rechten Lappens von vorn nach hinten ungefähr 15 cm. Grösste Dicke des linken Lappens 8 cm, grösste Ausdehnung des linken von vorn nach hinten 15 cm.

Oberfläche mit zahlreichen derben Adhäsionen am Zwerchfell befestigt, dunkelbraun von weissen schwieligen Strängen und Platten in unregelmässiger Begrenzung überzogen, sowie mit ausgedehnten dentritisch verzweigten weisslich schwieligen Zügen; daneben einzelne grössere und kleinere rundliche weisse Knoten.

Auf dem Durchschnitt Lebergewebe nach hinten und oben dunkelbraun mit sehr undeutlicher Läppchenzeichnung und ganz vereinzelten grünlich-weisslichen Knötchen, nach vorn mit zahlreichen kleinen und vereinzelten grossen — bis 5½ cm — Knoten durchsetzt. Daneben in anderen Abschnitten ist das sehr derbe Lebergewebe von zahlreichen gelblich-weissen verzweigten dünneren und dickeren Zügen durchsezt.

In dem Gebiete besonders nach unten gegen die untere Fläche der Leber hin, etwas spärlicher nach oben hin sehr zahlreiche enorm erweiterte Gallengänge, teils dünn, teils sehr dickwandig, dünne trübe hier und da gallige Flüssigkeit und zahlreiche grosse und kleine Gallensteine entleerend.

Gallenblase sehr stark erweitert, 8 cm den Rand der Leber überragend. Wand dünn. Ductus choledochus weit durchgängig, ebenso der Ductus hepaticus, sehr zahlreiche Gallensteine enthaltend.

Die aus dem makroskopischen Sectionsbefund sich ergebende Diagnose erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung von zweckentsprechenden aus der Leber entnommenen Stückchen als richtig.

In allen untersuchten Schnitten sieht man Durchschnitte mehrerer Leberläppchen, welche von ziemlich breiten Bindegewebszügen eng umschlungen sind.

Die Struktur der Acini zeigt nur wenig Absonderheiten. Die Leberzellen sind gallig gefärbt und zeigen im Centrum

des Läppchens normale Anordnung, den normalen polygonalen, rundlich eckigen Bau und normale Kerne, während sie an der Peripherie meist difformiert, plattgedrückt, zu Spindeln ausgezogen oder sonst irgendwie verunstaltet sind und ausserdem eine von gelben Pigmentkörnern oder Fett herrührende geringe oder bedeutende Trübung erkennen lassen. Die Kerne dieser Zellen waren zum Teil verunstaltet, zum Teil garnicht nachzuweisen.

Das periportale Bindegewebe zeigt in allen Schnitten eine teils hochgradige teils geringe Verbreiterung und umfasst meist runde oder ovale Partien von Leberparenchym ohne deutliche Fortsätze in dasselbe hineinzusenden. Durch Pikrokarminfärbung treten die pathologischen Veränderungen sehr deutlich hervor. Man erkennt die Faserung des Bindegewebes sehr gut, gleichzeitig zeigt sich eine stellenweise mehr oder weniger ausgesprochene kleinzellige Infiltration.

Ausser diesen entzündlichen Veränderungen enthält das sehr derbe interacinöse Gewebe überall in grosser Menge bald als lange gerade Schläuche bald vielfach gewunden und verästelt verlaufende röhrenförmige epitheliale Gebilde, an denen man kleine kubische oder polygonale Zellen unterscheiden kann, die das Lumen in einfacher Schicht auskleiden und den Gebilden so die charakteristischen Merkmale von Gallengängen verleihen.

An längs getroffenen Kanälchen sind die Zellen in zwei Reihen angeordnet und zwischen ihnen ein schmales Lumen vorhanden, doch begegnet man auch Stellen, an denen die Gruppierung nicht erkannt werden kann und auch das Lumen zwischen den Zellreihen vermisst wird, was namentlich an den zahlreichen Ausläufern und Seitensprossen der normal geformten Kanäle oft der Fall ist.

Noch instruktiver zeigen sich diese Verhältnisse an quergetroffnen Kanälchen, an denen man um eine feine centrale Öffnung eine einfache Lage der oben beschriebenen Epithelien bemerkt, die ihrerseits wieder von einer strukturlosen Haut umgeben ist. Hier findet man des öfteren das Epithel mehrschichtig angeordnet und das Lumen derart verengt, dass es fast ganz verschwindet oder die epithelialen

Gebilde sind in der Mitte so unregelmässig angeordnet, dass es den Eindruck macht, als sei ein grösseres Kanälchen mit polymorphen Zellen vollgestopft.

In wiederum anderen Gesichtsfeldern sieht man die Gebilde zu soliden epithelialen Zapfen oder Nestern umgeformt und an einigen Stellen gelingt es sogar den Übergang eines Gallenkanälchens in einen derartigen soliden Strang direkt zu beobachten.

Während die betreffenden Gallengänge typischen Bau zeigen, verschwindet das Lumen beim Abgang des Zapfens, indem es sich wenig oder garnicht in denselben fortsetzt. Ausserdem ist die Zellstruktur im mehrschichtigen Epithel am Beginn der Zapfen und noch mehr in seinem soliden Teil ganz verändert. Die Kerne sind sehr gross, rund oder oval, teils nur einfach, teils aber auch, und zwar reichlicher als es normalerweise der Fall ist, in mehrfacher Zahl vorhanden.

Nach dem mikroskopischen Befunde lässt sich die Frage, wozu die Geschwulst zu rechnen ist, leicht beantworten.

Was zunächst die Art des Wachstums betrifft, so hat sich uns wiederholt Gelegenheit geboten, zu sehen wie von normal gebauten Gallengängen Seitensprossen ausgehen, die teils mit teils ohne Lumen mit mehrfacher Epithellage die Grösse des einzelnen Geschwulstherdes vermehren. Dass hierbei Zellenwucherung im Spiel ist, geht aus den in den Zellen mehrfach vorhandenen Kernen, sowie aus den schon oben erwähnten sonstigen Eigentümlichkeiten hervor.

Auf den malignen Charakter weist das Vorhandensein von Metastasen hin, denn als solche muss man die bei der Sektion gefundenen Knötchen im Douglas'schen Raume und den retroperitonealen und epigastrischen Drüsen ansehen, da die Metastasen der Leber fast auschliesslich von Carcinomen des Darmtraktus, Uterus, Pankreas und Mamma herrühren. Für die Annahme der primären Geschwulstherde in der Leber fällt noch besonders ins Gewicht, dass es in diesem Falle gelungen ist, den Übergang von Gallengängen in Geschwulststränge direkt zu beobachten.

Aus den Präparaten ergiebt sich also ohne weiteres der Schluss, dass die Neubildung Folge einer excessiven Wucherung der Epithelien der kleinen Gallengänge ist.

Nach allen Erörterungen, dem Nachweise von Metastasen, den Eigentümlichkeiten und dem Ursprung der Sprossen und Zapfen und denen der einzelnen Zellen lässt sich mit Sicherheit die Diagnose eines Carcinoms stellen.

Nächst der Beschreibung des mikroskopischen Befundes und der Feststellung der sich aus demselben ergebenden Schlüsse verdient die Aetiologie und Pathogenese einige Aufmerksamkeit und soll im Folgenden behandelt werden.

Der bei der Sektion gemachte Befund von zahlreichen Gallensteinen verschiedener Grösse in zum Teil enorm erweiterten Gallengängen drängt mir die Frage auf: Spielen sie eine Rolle in der Aetiologie des Carcinoms oder sind sie eine Folge desselben?

Ein Blick auf die Krankengeschichte, nach welcher im Jahre 1893 heftige anfallsweise auftretende Schmerzen im Epigastrium, Rücken und Brust bestanden haben, lässt mit Recht die Vermutung zu, dass die Gallensteine, von deren Vorhandensein die Schmerzen hergerührt haben werden früher bestanden haben als die Neubildungun, da diese nach dem makroskopischen und mikroskopischen Befunde noch nicht alt sein können.

Dass die Steine schon längere Zeit dagewesen sein müssen, zeigt uns ausserdem die enorme Weite der Gallengänge und der Gallenblase bei Durchgängigkeit des Ductus cysticus und choledochus, deren wiederholte Verstopfung durch eingeklemmte Steine die zur Dilatation führende Stauung in der Blase hervorgerufen hat. Die stellenweise bestehenden scharf abgegrenzten Ausbuchtungen der Gallengänge sind durch ein Liegenbleiben von Gallensteinen und weiteres Anwachsen an derselben Stelle zu erklären.

Was haben nun die Gallensteine, die nach vorigem schon vor dem Vorhandensein der carcinomatösen Neubildungen bestanden haben, mit dem Entstehen derselben zu thun?

Von den jetzt bestehenden Theorien, der Lehre von der embryonalen Anlage der Geschwülste und der Reiztheorie würde in diesem Falle die letztere den Vorzug verdienen.

Den Vorgang hat man sich etwa so vorzustellen wie er von Hauser bei der Entstehung des Carcinoms aus der Narbe eines Magengeschwürs mikroskopisch festgestellt worden ist.

Bei jedem Vernarbungsprocess des Ulcus rotundum sah er in der Umgebung des letzteren atypische Drüsenwucherungen auftreten, bei mit Carcinom komplizirten dagegen eine atypische adenomatöse später in solides Carcinomgewebe übergehende Wucherung, ein Beweis, dass zwischen den einfachen atypischen Wucherungen, wie wir sie bei der Vernarbung finden, und dem Carcinom bei Geschwüren und Narben nur ein gradueller Unterschied besteht und daher die Geschwüre für viele Fälle die Disposition zum Carcinom schaffen.

Diese Nachweise legen den Gedanken nahe, dass auch der Entwickelung der vorliegenden Neubildungen ähnliche Beziehungen zu vorausgegangenen Geschwürsprocessen zu Grunde liegen.

In unserem Falle führten die Gallensteine durch den Druck, den sie auf die Wände der Gallenwege ausübten oder durch Reizung derselben Reizzustände herbei, zu der die Gallenstauung noch als begünstigendes Moment hinzutrat. Der auf die Zellen der Gallengangswände ausgeübte Reiz führte zu einer excessiven Wucherung derselben, ebenso wie wir es bei den infolge Gallensteine hervorgerufenen Gallenblasenkrebsen sehen.

Hierzu kam noch eine im Alter eintretende Erschlaffung der Gewebe und Störung des histogenetischen Gleichgewichtes und damit Hand in Hand ein Überwiegen der epithelialen Elemente und führte zum Übergang der atypischen Wucherungen, zum Carcinom.

Ich will zum Schluss noch einmal rekapituliren.

Wahrscheinlich durch Compression der Leber infolge Schnürens entstand eine Compression verschiedener Gallengänge, dadurch eine chronische Gallenstauung und Entzündung

des periportalen Gewebes, die ihrerseits wieder zur Anlagerung von Gallenbestandteilen an desquamirte Epithelien führte. Die Gallensteine verursachten Reizzustände der Gallengangswände, deren Bestehen zu atypischen Wucherungen in den naheliegenden Gallengängen und durch die Entzündung des umliegenden Gewebes und die Altersveränderungen desselben zur carcinomatösen Entartung der Wucherungen führten.

Wir haben in unserem Falle also die häufigere Form des primären Leberkrebses, diejenige nämlich, welche von den Epithelien der Gallengänge ausgeht, ähnlich wie der der Gallenblase von deren Epithelien. Den Boden zu dieser Krebsentwicklung bieten, wie wir es an vielen anderen Stellen des Körpers kennen, chronische Reizzustände, welche an und für sich, soweit wir es beurteilen können, wohl nicht zur Krebsbildung führen würden. Es muss wohl irgend ein uns noch unbekanntes Agens hinzutreten, um auf solchen vorbereiteten Boden einen Krebs zum Ausbruch zu bringen.

Es ist mir am Schlusse dieser Arbeit eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, dem Herrn Geheimrat Professor Dr. Heller für die bereitwillige Hilfe bei dieser Arbeit meinen innigen Dank auszusprechen.

Literatur.

Ziegler, Lehrbuch der spec. patholog. Anatomie.

Strümpell, Lehrbuch der spec. Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, Bd. I.

v. Ziemssen, Handbuch der spec. Pathologie und Therapie, Bd. VIII.

Hansemann, Über den primären Krebs der Leber, Berliner klin. Wochenschrift 1880, No. 12.

Jungmann, Ein Fall von cirrhotischer Leber und Adenombildung und Übergang derselben in Carcinom. Inaug.-Dissert. Berlin 1881.

Litten, Über einen Fall von infiltrirtem Leberkrebs. Virchows Archiv, Berlin 1880.

Schüppel, Lebercarcinom, v. Ziemssens Handbuch der spec. Pathologie u. Therapie Bd. VIII.

Eulenburg, Real-Encyclopaedie der gesamten Heilkunde Bd. IV und XIII.

Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Dammann, bin am 25. Mai 1875 zu Lüchow, Prov. Hannover, als Sohn des Kaufmanns C. Dammann geboren. Bis zu meinem 12. Lebensjahre besuchte ich die Stadtschule meiner Heimatstadt, darauf das Königliche Gymnasium zu Salzwedel, welches ich mit dem Zeugnis der Reife Herbst 1894 verliess. Darauf studirte ich Herbst 94—96 in Leipzig, Herbst 96—97 in Berlin, Herbst 97 bis Frühjahr 99 in Kiel, wo ich das medizinische Staatsexamen am 26. Juni vollendete. Während dieser Zeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren: Bergmann, Bier, Doehle, Fischer, Heller, Hering, His, Klemperer, Lewin, Leuckart, v. Leyden, Ostwald, Paulsen, Pfeffer, Quincke, v. Starck, Graf v. Spee, Virchow, Werth, Wiedemann, Wislicenus.